

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СКРЫТОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДОНОРОВ КРОВИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ



Ю.В. Останкова¹, Е.Н. Серикова¹, Н.Ю. Ширшова², М.Б. Кусевичкая³, О.А. Горская⁴,
В.В. Басина⁵, И.А. Машков⁶, Е.Б. Зуева¹, А.Н. Щемелев¹, Д.Э. Рейнгардт¹,
В.С. Давыденко¹, Д.А. Муккель¹, А.А. Тотолян^{1,7}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 32, Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶ СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 99, Санкт-Петербург, Россия

⁷ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью нашего исследования было оценить распространенность скрытой формы хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге, а также охарактеризовать выявленные изоляты вируса. В работе использованы 2800 образцов плазмы крови, полученные в 2019 г. от доноров крови, проживающих в Санкт-Петербурге. Методом ИФА определяли HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG. ДНК ВГВ выявляли методом гнездовой ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» по трем мишеням, позволяющим определять ДНК вируса при низкой вирусной нагрузке, в том числе при HBsAg-негативном хроническом гепатите В. Серологические маркеры гепатита В выявили у 69,43% обследованных, HBsAg обнаружен у 0,43% лиц, причем все они сдавали кровь впервые. Показано достоверное превышение встречаемости антител anti-HBcore IgG среди первичных доноров (15,1%) по сравнению с повторными/регулярными (7,48%). Встречаемость ДНК вируса в группе составила 3,14%, в том числе 2,71% случаев, представляющих собой HBsAg-негативный ХГВ. На основании филогенетического анализа 88 изолятов определены субгенотипы ВГВ в следующих соотношениях: D1 и D2 — по 40,91%, D3 и A2 — по 9,09%. При определении серологического подтипа обнаруженных изолятов преобладал серотип ауw3 (52,27%) по сравнению с ауw2 (46,59%) и адw2 (10,23%). Мутации лекарственной устойчивости, включая компенсаторные, выявлены у шести обследованных (6,82%). Во всех изолятах генотипа D определены множественные аминокислотные замены в регионах RT, SHB, MNB, LNB, Core, мутации preCore региона выявлены у 21,59% образцов. В MHR области генома ВГВ генотипа D определены 26 позиций, в которых происходили аминокислотные замены, причем у всех изолятов показаны модификации в положениях 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, у 76 — в положении 122, у 68 — в положении 127, у 36 — в положении 118, у 24 — в положении 128. У изолятов ВГВ A2 определены мутации T113S, S143T, Y161F. В preCore регионе девяти изолятов выявлен полиморфизм, включающий стоп-кодон W28*W, в этой же позиции

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 921 353-81-73. E-mail: shenna1@yandex.ru

Contacts:

Yuliia V. Ostankova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 921 353-81-73. E-mail: shenna1@yandex.ru

Для цитирования:

Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Ширшова Н.Ю., Кусевичкая М.Б.,
Горская О.А., Басина В.В., Машков И.А., Зуева Е.Б., Щемелев А.Н.,
Рейнгардт Д.Э., Давыденко В.С., Муккель Д.А., Тотолян А.А.
Распространенность скрытой формы хронического гепатита В
у доноров крови в Санкт-Петербурге // Инфекция и иммунитет. 2023.
Т. 13, № 6. С. 1129–1140. doi: 10.15789/2220-7619-POO-14480

Citation:

Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Shirshova N.Yu., Kusevitskaya M.B.,
Gorskaya O.A., Basina V.V., Mashkov I.A., Zueva E.B., Shchemelev A.N.,
Reingardt D.E., Davydenko V.S., Mukkel D.A., Totolian A.A. Prevalence
of occult hepatitis B infection among blood donors in Saint Petersburg //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023,
vol. 13, no. 6, pp. 1129–1140. doi: 10.15789/2220-7619-POO-14480

Отраслевая НИР «Парентеральные вирусные гепатиты: скрытая форма хронических гепатитов В и С при моно- и коинфекции в популяции и в группах риска, а также в зависимости от генетического полиморфизма генов хозяина» № AAAA-A21-121021600219-5.

Industry research work "Parenteral viral hepatitis: a latent form of chronic hepatitis B and C with mono- and co-infection in the population and in risk groups, as well as depending on the genetic polymorphism of host genes" No. AAAA-A21-121021600219-5.

© Останкова Ю.В. и соавт., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-POO-14480>

у пяти изолятов показана замена W28S, у еще одного образца определен вариант W28*S. Высокая частота встречаемости HBsAg-негативных случаев ХГВ среди доноров крови, а также преобладание изолятов ВГВ, несущих одновременно мутации, приводящие к диагностической неудаче тестов на HBsAg и профилактической неэффективности иммуноглобулина или вакцин и реактивации вируса, а также мутации, способствующие прогрессированию заболевания, очевидно несет угрозу здравоохранению и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: вирус гепатита В, скрытый гепатит В, серологические маркеры, молекулярно-биологические маркеры, варибельность ВГВ, генотипы, клинически значимые мутации, безопасность крови, лабораторная диагностика.

PREVALENCE OF OCCULT HEPATITIS B INFECTION AMONG BLOOD DONORS IN SAINT PETERSBURG

Ostankova Yu.V.^a, Serikova E.N.^a, Shirshova N.Yu.^b, Kusevitskaya M.B.^c, Gorskaya O.A.^d, Basina V.V.^e, Mashkov I.A.^f, Zueva E.B.^a, Shchemelev A.N.^a, Reingardt D.E.^a, Davydenko V.S.^a, Mukkel D.A.^a, Totolian A.A.^{a,g}

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b City Polyclinic No. 32, St. Petersburg, Russian Federation

^c City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russian Federation

^d D.O. Ott Research Institute of Obstetrics Gynaecology and Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation

^e St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^f City Polyclinic No. 99, St. Petersburg, Russian Federation

^g I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of this study was to assess the prevalence of occult hepatitis B infection among blood donors in St. Petersburg, as well as to characterize the identified virus isolates. The study material was represented by 2800 blood plasma samples collected in 2019 from blood donors living in St. Petersburg. The ELISA study for HBV marker rate consisted of HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG. HBV DNA was analyzed by nested PCR with real-time hybridization-fluorescence detection on three targets allowing to determine virus DNA at low viral load, including HBsAg-negative chronic hepatitis B. Hepatitis B serological markers were detected in 69.43% of those surveyed, HBsAg was found in 0.43% of individuals, and all of which donated blood first time. A significant excess of the anti-HBcore IgG antibodies occurrence among primary donors (15.1%) compared with repeated/regular donors (7.48%) was shown. The prevalence of virus DNA in the group was 3.14%, including 2.71% of cases in HBsAg-negative CHB. Based on phylogenetic analysis of 88 isolates, HBV subgenotypes were determined in the following order: D1 and D2, 40.91% each, D3 and A2, 9.09% each. While determining the serological subtype in detected isolates, the serotype ayw3 (52.27%) vs ayw2 (46.59%) and adw2 (10.23%) prevailed. Drug resistance mutations, including compensatory ones, were detected in six examined patients (6.82%). In all genotype D isolates, multiple amino acid substitutions were identified in the RT, SHB, MHB, LHB, and Core regions; mutations in the preCore region were detected in 21.59% samples. In the MHR of the HBV genotype D genome, twenty-six positions were identified in which amino acid substitutions occurred, and all isolates showed modifications at positions 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, in 76 — at position 122, in 68 — at position 127, in 36 — at position 118, in 24 — at position 128. In HBV A2 isolates, mutations T113S, S143T, Y161F were identified. Nine isolates in the preCore region showed a polymorphism including a stop codon W28*W; in five isolates the W28S substitution was shown in the same position, and the W28*S variant was found in one more sample. The high incidence of HBsAg-negative CHB cases among blood donors, as well as the predominance of HBV isolates that simultaneously carry mutations resulting in diagnostic failure of HBsAg tests and prophylactic failure of immunoglobulin or vaccines and virus reactivation, mutations that contribute to disease progression obviously pose a threat to health and require to be further examined.

Key words: hepatitis B virus, occult hepatitis B, serological markers, molecular biological markers, HBV variability, genotypes, clinically significant mutations, blood safety, laboratory diagnostics.

Введение

Вирусный гепатит В (ГВ) представляет собой серьезное инфекционное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), передающимся при контакте слизистых оболочек с зараженной кровью или другими жидкостями организма [45]. Частота развития хронического вирусного гепатита В (ХГВ) обратно пропорциональна возрасту больных: хронизация при инфицировании в возрасте до 5 лет превышает 90%, в то время как у взрослых только 5% инфекции приводят к ХГВ. У 20–30% больных ХГВ развивается цирроз и рак печени. К настоящему времени в мире около 2 млрд человек заражены ВГВ

и, по разным данным, от 290 до 360 млн из них больны ХГВ, причем только около 30,4 млн знают о своем заболевании [46]. Несмотря на десятилетия изучения, внедрение эффективных вакцин и терапию, обеспечивающую контроль репликации вируса, современные противовирусные препараты не способны привести к полной элиминации ВГВ у пациентов с хроническим заболеванием [29]. Связано это с особенностями жизненного цикла патогена, включающего длительное сохранение кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК) вируса в ядрах гепатоцитов и ее способностью становиться матрицей для субгеномных и прегеномных РНК. Используя РНК-полимеразу II хозяина, ккзДНК

транскрибирует несколько мРНК с перекрывающимся 3'-концом: пресоге и прегеномную РНК протяженностью около 3500 нуклеотидов (нт), поверхностную мРНК 2400/2100 нт и Х-мРНК размером 700 нт. Посредством обратной транскрипции прегеномной РНК, катализируемой вирусной полимеразой, реплицируется ДНК ВГВ в цитоплазматическом нуклеокапсиде [40]. В результате этого явления одной из естественных форм течения ХГВ является скрытый ГВ (скГВ), при котором в периферической крови больного не обнаруживают HBsAg, однако вирус сохраняется в виде ккзДНК в гепатоцитах, в связи с чем ДНК ВГВ выявляют в тканях печени и/или в крови. Однако выявление ДНК вируса в плазме крови затруднено из-за крайне низкой вирусной нагрузки и ограниченной чувствительности большинства используемых в рутинной лабораторной практике диагностических наборов [36]. В связи с тем, что при скГВ уровень HBsAg в плазме крови больного незначителен, а вирусная нагрузка не превышает 200 МЕ/мл, в большинстве случаев составляя 25 МЕ/мл и менее, выявляемая разными исследовательскими командами распространенность данной формы заболевания варьирует и зависит от встречаемости ВГВ в изучаемой популяции в целом, программы вакцинации против ГВ, особенностей обследуемых групп, факторов риска, чувствительности используемых методов. Кроме того, однократное тестирование может привести к ложнонегативному результату анализа, в то время как многократное тестирование образцов в динамике оптимально для достоверного определения патогена [37]. Так, нижний предел обнаружения многих коммерческих диагностических тестов на HBsAg составляет 0,05 МЕ/мл. Было показано, что среди негативных образцов, протестированных с помощью таких наборов, до 48% случаев оказываются позитивными при использовании тест-систем с пределом обнаружения 0,005 МЕ/мл [35].

Клиническая значимость скГВ остается дискуссионным вопросом, так как, с одной стороны, низкая, не определяемая рутинными диагностическими наборами, вирусная нагрузка и отсутствие HBsAg в крови больного — именно тот результат, к которому стремятся при лечении ХГВ. С другой стороны, скГВ является фактором риска ускоренного прогрессирования заболевания печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном гепатите С (ХГС) и других заболеваниях печени различного генеза [24, 26, 44]. Показан также повышенный риск развития ГЦК у больных скГВ без иных сопутствующих заболеваний печени [41]. Кроме того, при HBsAg-негативном ХГВ есть вероятность реактивации вируса при иммуносупрессии. Так, реактивация была показана

почти у 40% пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию и/или химиотерапию при онкологии и иных заболеваниях [22, 38, 39].

В связи с вышесказанным, особого внимания заслуживают доноры крови, так как переливание крови и ее продуктов представляет собой значимую часть терапии при тяжелых состояниях различного генеза, а донор со скрытым ХГВ может стать источником инфицирования реципиентов [11, 19]. Поскольку инфицирующая доза составляет приблизительно 3,5 МЕ/мл, для выявления ДНК вируса у доноров крови необходимо использовать высокоспецифичные и чувствительные ПЦР-наборы (нижний предел обнаружения 2–5 МЕ/мл), а также не использовать при диагностике миниупулы, значительно снижающие чувствительность анализа [20]. Однако стандартизированных методов, обеспеченных программой внешнего контроля качества, в настоящее время не существует, а общие рекомендации подразумевают использование вариаций ПЦР (nested-ПЦР, капельная цифровая ПЦР), направленных на амплификацию, как минимум, двух различных геномных областей ВГВ. Важно при этом, чтобы анализ был одинаково эффективен для различных генотипов и субгенотипов вируса [10, 21, 36]. Гиподиагностика ВГВ в группах риска и группах, потенциально связанных с распространением вируса (в первую очередь — доноры крови), остается серьезным препятствием на пути ликвидации вирусного гепатита В как угрозы общественному здравоохранению [45]. Чрезвычайно важно определять встречаемость скГВ в регионах мира среди здоровых доноров крови для оценки вероятности передачи ВГВ посредством переливания крови и необходимости модификации стратегий отбора доноров для снижения риска. Последующее генотипирование обнаруженных изолятов и выявление клинически значимых мутаций могут служить важным эпидемиологическим инструментом для изучения путей распространения вируса, а также его географической эволюции.

Целью нашей работы было оценить распространенность скрытой формы хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге, а также охарактеризовать выявленные изоляты вируса.

Материалы и методы

В работе были использованы 2800 образцов плазмы крови, полученные в 2019 г. от доноров крови, проживающих в Санкт-Петербурге. Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. На проведение данного исследования было получено согласие локального Этического комитета ФБУН НИИЭМ имени Пастера.

В рамках исследования определяли следующие серологические и молекулярно-биологические

кие маркеры ХГВ: HBsAg, антитела анти-HBs IgG, анти-HBcore IgG, ДНК ВГВ. Тестирование проводили в двух повторах с применением коммерческих наборов «ДС-ИФА-HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg», «ДС-ИФА-АНТИ-HBc» (НПО «Диагностические Системы», Россия) и «Вектогеп В-HBs-антиген», «ВектоHBsAg-антитела», «ГепаБест анти-HBc-IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкциям производителя.

Экстракцию нуклеиновых кислот осуществляли с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Предварительно для всех образцов проводили концентрирование вирусных частиц ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 ч при 24 000g, +4°C.

Выявление ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» проводили двумя способами: с использованием коммерческого диагностического набора реагентов «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), согласно инструкции производителя, а также с применением разработанной в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» технологии выявления в биологическом материале ДНК патогена при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой ПЦР с детекцией по трем мишеням, позволяющей выявлять ДНК ВГВ, в том числе при HBsAg-негативном ХГВ [5]. Прямое секвенирование нуклеотидных последовательностей полных геномов выявленных изолятов ВГВ и филогенетический анализ проводили как описано ранее [2].

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных,

полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Оценка половозрастной структуры показала превалирование мужчин (71,71%) в обследуемой группе. Возраст варьировал от 18 до 64 лет, при ранжировании доноры в возрасте 18–20 лет составили 3,14% (95% ДИ: 2,53–3,86%) общей группы, в возрасте 21–30 лет — 35,57% (95% ДИ: 33,8–37,38%), 31–40 лет — 32,57% (95% ДИ: 30,84–34,34%), 41–50 лет — 22,57% (95% ДИ: 21,03–24,17%), 51–64 года — 6,14% (95% ДИ: 5,28–7,1%). В обследованной группе первичные доноры составляли 768 человек, то есть 27,43% случаев.

Серологические маркеры ГВ выявили у 69,43% (95% ДИ: 67,68–71,13%) обследованных лиц (табл.).

У 12 первичных доноров выявлен HBsAg, что составило 0,43% от общей группы, 1,56% (95% ДИ: 0,81–2,71%) от подгруппы первичных доноров, 0,62% от всех серопозитивных лиц. Показано достоверное превышение встречаемости антител анти-HBcore IgG среди первичных доноров (15,1%; 95% ДИ: 12,64–17,84%) по сравнению с повторными/регулярными (7,48%; 95% ДИ: 6,37–8,71%) — $\chi^2 = 37,428$ при $p < 0,0001$, число степеней свободы (degrees of freedom — df) = 1. Среди обследуемых доноров крови серопозитивные мужчины преобладали в общей группе (48,14%; 95% ДИ: 46,28–50,01%) по сравнению с женщинами (21,29%; 95% ДИ: 19,78–22,85%), как и в группе серопозитивных людей, где мужчины представлены в 69,34% (95% ДИ: 67,24–71,39%) случаев. При этом встречаемость маркеров ГВ у женщин (75,25%; 95% ДИ: 72,09–78,22%)

Таблица. Распределение серологических маркеров гепатита В (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HBs IgG) в обследованной группе и среди серопозитивных лиц

Table. Distribution of the hepatitis B serological markers (HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs IgG) in the examined group and among seropositive individuals

Выявленные серологические маркеры в сыворотке крови Revealed blood serum serological markers	Доноры крови (n = 2800), доля от общего числа обследованных лиц Blood donors (n = 2800), percentage out of total number of individuals	Серопозитивные доноры крови (n = 1944), доля от числа лиц с серологическими маркерами гепатита В Seropositive blood donors (n = 1944), percentage of number of individuals with hepatitis B serological markers
HBsAg	12 (0,43%; 95% ДИ: 0,22–0,75%)	0,62%, (95% ДИ: 0,32–1,08%)
HBs IgG	1616 (57,71%; 95% ДИ: 55,86–59,55%)	83,13%, (95% ДИ: 81,39–84,77%)
HBc IgG	268 (9,57%; 95% ДИ: 8,51–10,72%)	13,79% (95% ДИ: 12,28–15,4%)
HBc IgG + HBs IgG	48 (1,71%; 95% ДИ: 1,27–2,27%)	2,47% (95% ДИ: 1,83–3,26%)
Серонегативные лица Seronegative individuals	856 (30,57%; 95% ДИ: 28,87–32,32%)	–

достоверно выше, чем у мужчин (67,13%; 95% ДИ: 65,03–69,18%) — $\chi^2 = 17,648$ при $p < 0,0001$, $df = 1$, как и встречаемость антител анти-НВs IgG: 69,7% (95% ДИ: 66,36–72,88%) у женщин и 52,99% (95% ДИ: 50,78–55,19%) — $\chi^2 = 64,976$ при $p < 0,0001$, $df = 1$. Напротив, распространенность антител анти-НВscore IgG выше среди доноров-мужчин (11,16%; 95% ДИ: 9,81–12,61%) по сравнению с женщинами (5,56%; 95% ДИ: 4,07–7,39%) — $\chi^2 = 20,578$ при $p < 0,0001$, $df = 1$.

Методом гнездовой ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» по трем вирусным мишеням ДНК ВГВ зарегистрировали у всех НВsAg-положительных, а также у 76 НВsAg-негативных (2,71%; 95% ДИ: 2,14–3,39%) человек. Встречаемость ДНК вируса среди доноров крови составила 3,14% (95% ДИ: 2,53–3,86%). Наибольшая часть изолятов ВГВ была получена от мужчин — 90,91% (95% ДИ: 82,87–95,99%), распространенность ДНК вируса среди мужчин (3,98%; 95% ДИ: 3,17–4,94%) достоверно превышала таковую у женщин (1,01%; 95% ДИ: 0,44–1,98%) — $\chi^2 = 16,502$ при $p < 0,0001$, $df = 1$. В группе ДНК ВГВ-положительных доноров преобладали люди в возрасте 31–40 лет (45,45%; 95% ДИ: 34,8–56,42%), затем 41–50 лет (27,27%; 95% ДИ: 18,32–37,81%), 21–30 лет (18,18%; 95% ДИ: 10,76–27,84%), 51–64 лет (9,09%; 95% ДИ: 4,01–17,13%), у доноров в возрасте 20 лет и младше ДНК вируса не выявили. При анализе серологических и молекулярно-биологических маркеров только у 23,88% (95% ДИ: 18,9–29,45%) НВsAg-негативных доноров с изолированными антителами анти-НВscore IgG определили ДНК ВГВ. Напротив, 84,21% (95% ДИ: 74,04–91,57%) случаев скГВ серопозитивны по анти-НВscore IgG.

На основании филогенетического анализа 88 изолятов показано, что в обследованной группе преобладал ВГВ генотипа D (90,91%; 95% ДИ: 82,87–95,99%), в восьми случаях выявлен генотип A (9,09%; 95% ДИ: 4,01–17,13%). При этом среди пациентов с ВГВ генотипа D в равных долях были представлены субгенотипы D1 и D2 — по 45% каждый, D3 — 10%. Таким образом, у доноров крови представлены субгенотипы ВГВ в следующих соотношениях: D1 и D2 — по 40,91% (95% ДИ: 30,54–51,91%), D3 и A2 — по 9,09% (95% ДИ: 4,01–17,13%) (рис.).

На основе анализа нуклеотидной последовательности консервативной области детерминанты «а» НВsAg определены серотипы вирусов, характеризующие их антигенную специфичность. При определении серологического подтипа обнаруженных изолятов преобладал серотип ауw3 (52,27%; 95% ДИ: 41,35–63,04%), в несколько меньшем количестве представлен серотип ауw2 (46,59%; 95% ДИ: 35,88–57,54%) и в значительно меньшем — адw2 (10,23%; 95% ДИ: 4,78–18,53%). При этом для ВГВ генотипа A и субгенотипа D2

определены только серотипы адw2 и ауw3 соответственно, в то время как среди изолятов субгенотипа D3 обнаружены серотипы ауw2 и, в меньшей степени, ауw3. Интересно отметить, что, хотя большинство ВГВ субгенотипа D1 характеризовались серотипом ауw2, один изолят принадлежал к серотипу адw2.

У НВsAg-негативных и позитивных изолятов генотипа D определены множественные аминокислотные замены в регионах RT, SHB, MNB, LNB, Core. Мутации preCore региона выявлены у 21,59% (95% ДИ: 13,53–31,65%) образцов. В то же время у одного из изолятов ВГВ A2 в указанных областях выявлено не более трех естественных замен, а у другого — представлены клинически значимые мутации, связанные с устойчивостью к лекарственным препаратам. Полиморфизм preCore области у ВГВ A2 не показан.

Мутации лекарственной устойчивости L180M и M204V (резистентность к ламивудину, телбивудину, частичная резистентность к энтекавиру) выявлены у двух изолятов субгенотипа A2 и одного субгенотипа D2, еще для одного изолята D2 определена мутация M204I. Кроме того, все изоляты A2 имели замену L217R в S-регионе. У двух изолятов субгенотипа D1 обнаружена компенсаторная мутация S202G. Мутация M129L определена в двенадцати случаях.

В регионе главной гидрофильной области (Major Hydrophilic Region — MHR) ВГВ генотипа D определены 26 позиций, в которых происходили аминокислотные замены: C107G, I110S/L, P111Q, T113S, T114A/S, T118A/V, K122R, T125M, T127P, A128V, Q129R, G130A, N131T, F134Y, C138W, C139G, S143P/L, G145E, P151H/R/S, A157G/P, A159G, Y161F, W163*W, E164K, W165*W, V168A. Причем у всех изолятов показаны модификации в положениях 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168, у 76 — в положении 122, у 68 — в положении 127, у 36 — в положении 118, у 24 — в положении 128. У изолятов ВГВ A2 определены мутации T113S, S143T, Y161F.

В preCore регионе девяти изолятов выявлен полиморфизм, включающий стоп-кодон W28*W, в этой же позиции у пяти изолятов показана замена триптофана на серин, у еще одного образца определен вариант W28*S. У девяти изолятов определены мутации G29D.

Непосредственно в регионе Core генотипа D определены следующие позиции, в которых происходили аминокислотные замены: T12S, S21T/H/A/Q, F24Y, V27L, D29Q, A34T, E40D/Q, A41P, P45H, S49T, L55I, E64D, M66L/R, T67N/S, A69V/S, N74G/V, E77D, D78H, P79Q, A80I/T, D83E, N87S, V89D, N90H, T91N, N92H, M93V, L95I, I97F/L, I105V, T109S, F110L, E113Q/D, L116V/I, Y118D, W125, I126, P130A, A131T, P135S, N136D, T142L, L143R, T147C, V149I, R151P, D153*, R154*, S157T, Q179K, S183P. У изолятов ВГВ A2 определены мутации P50H, I59V, I105L, T109M, R151C, Q179K.

Обсуждение

Полученные нами данные о значительном преобладании кадровых доноров по сравнению с первичными не противоречат данным показателей деятельности службы крови Российской Федерации, согласно которым в 2019 г. общее число доноров крови и/или ее компонентов в стране составило 1 278 520 человек, в том числе 343 555 первичных доноров [8]. Выявленная нами более высокая встречаемость серологических маркеров ГВ у женщин по сравнению с мужчинами, несмотря на общее преобладание мужчин как в группе доноров в целом, так и среди серопозитивных лиц, обусловлена антителами анти-HBs IgG (69,7% у женщин, 52,99% у мужчин), являющимися, вероятно, по большей части следствием вакцина-

ции против ВГВ. Связано это, по всей видимости, с более ответственным подходом женщин к своему здоровью и к донорству крови. Напротив, преобладание антител анти-HBscore IgG в группе мужчин по сравнению с женщинами косвенно подтверждает это предположение. Встречаемость анти-HBscore IgG в нашей группе (9,57%) сопоставима с данными по Санкт-Петербургу в 2019 г. Варибельность распространенности маркера в разных группах доноров крови зависит от многих факторов и показана в других регионах мира. Так, например, среди доноров в Иране распространенность анти-HBc IgG составляет от 2,1 до 11,5% [27]. Сочетание анти-HBscore IgG с анти-HBs IgG характерно для ранее инфицированных и выздоровевших людей с естественной иммунизацией, но также может указывать на контакт обследуемого



Рисунок. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов ВГВ, выделенных от доноров крови, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями

Figure. Phylogenetic analysis of complete HBV genome nucleotide sequences isolated from blood donors compared with the reference sequences presented in the GenBank international database

Примечание. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием генотипа и региона происхождения образца. В качестве внешней группы использована нуклеотидная последовательность ВГВ шерстистый обезьяны AY226578. Исследованные в настоящей работе образцы обозначены белыми ромбами (HBsAg+) и черными ромбами (HBsAg-). Даны значения bootstrap ≥ 70 .

Note. Reference sequences are designated with GenBank codes indicating the genotype and geographic region of the sample origin. The Woolly Monkey HBV nucleotide sequence AY226578 was used as the outer group. The samples studied here are marked by white (HBsAg+) and black diamonds (HBsAg-), respectively. Bootstrap values ≥ 70 .

с вирусом после вакцинации. Представленность данного серологического профиля в нашем исследовании сопоставима с его распространенностью у доноров крови в Саудовской Аравии (6,3%) [13] и практически в 2 раза ниже, чем в Марокко (14,12%) [23].

В настоящей работе HBsAg выявлен у 12 первичных доноров, то есть 0,43% от общей группы, что несколько выше количества отводов от донорства в связи с обнаружением данного маркера в 2019 г. (0,14%) [8], но отличия могут быть связаны с объемом выборок. В то же время в РФ в 2019 г. выявление HBsAg стало причиной 1,41% брака от всех случаев брака консервированной крови, 1,86% от всех случаев брака клеток крови и 1,8% от всех случаев брака плазмы, в то время как брак по причине повышенной активности АЛТ составил 22,2, 50,92 и 42,34% соответственно. Число доноров, отведенных от донорства в связи с обнаружением HBsAg, составило 0,14%, практически в 2 раза ниже, чем отведенных в связи с выявлением антител к вирусу гепатита С (ВГС) — 0,31% [8]. Минимальные доли первичных и повторных доноров, у которых выявлены маркеры ВГВ, были зафиксированы в Северо-Западном федеральном округе. Частота отводов первичных доноров по этой причине составила 0,11%, повторных — 0,01%, тогда как отводов в связи с выявлением антител анти-ВГС — 0,45 и 0,06% соответственно [9]. Сходное соотношение показано в отделении переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», где отвод доноров в 2019 г. в связи с выявлением HBsAg составил 0,02%, а в связи с выявлением анти-ВГС — 0,12% [6]. Однако, как известно, антитела к ВГС определяют приблизительно у 110 млн человек, а обладающий репликативной активностью вирус — у 80 млн из них [16], то есть как инфицированных ВГС, так и хронически больных гепатитом С людей значительно меньше, чем инфицированных ВГВ и больных ХГВ. Заболеваемость же вирусными гепатитами в РФ достаточно высока в целом, но интенсивность эпидемического процесса гепатита С ниже, чем гепатита В [3]. Таким образом, большее количество отводов от донорства из-за выявленных маркеров ВГС, чем из-за маркеров ВГВ, поднимает вопрос: были ли обнаружены все случаи ГВ, достаточно ли было применяемых скрининговых методов? Выявленная нами ДНК ВГВ у HBsAg-негативных доноров крови очевидно отвечает на этот вопрос отрицательно.

Среди HBsAg-негативных доноров крови ($n = 2788$) ДНК ВГВ выявлена у 76 человек, то есть в 2,85% случаев. Данное обстоятельство указывает на необходимость внедрения в рутинную диагностику молекулярно-генетических методов высокой чувствительности, позволяющих иден-

тифицировать вирус при низкой нагрузке. В соответствии с Таорминским консенсусом, для достоверного выявления патогена использовали ПЦР с детекцией по трем вирусным мишеням [5, 36].

Скрытый ГВ подразделяют на серонегативный, то есть без выявляемого уровня серологических маркеров в плазме крови, и серопозитивный, сопровождающийся антителами против HBsAg и/или против HBcAg [36]. Большинство выявленных нами случаев представлено серопозитивным по анти-HBcore IgG скГВ (84,21%). Поскольку механизм развития серопозитивного скГВ связан с потерей HBsAg как после разрешения острого гепатита В, так и после длительного HBsAg-позитивного ХГВ, больные серонегативным скГВ могут быть таковыми с момента инфицирования, но могут и постепенно терять антитела, а при бессимптомном течении обследуемые, вероятно, не знали о своем диагнозе, то есть определить по какому пути шло развитие заболевания не представляется возможным. Хотя, согласно литературным данным, скГВ не менее чем в 80% случаев является серопозитивным, что согласуется с полученными результатами, в некоторых группах и регионах распространенность серонегативного скГВ превышает 20%. Так, ранее нами было показано преобладание серонегативной формы скГВ среди доноров крови в Казахстане (87,3%) [34]. Не исключено, что высокая частота встречаемости серонегативного скГВ в Казахстане связана с эндемичностью региона по вирусным гепатитам, однако в Гвинейской Республике, где распространенность ВГВ крайне высока, среди значительного количества доноров крови с скГВ только 17,95% случаев были серонегативны [1]. Причины, по которым в тех или иных группах населения разных стран преобладает серонегативный скГВ, еще предстоит выяснить.

Отдельного внимания заслуживает распределение геновариантов ВГВ в обследуемой группе. Несмотря на десятилетия, посвященные изучению вируса, взаимосвязь между генотипами ВГВ и клиническим профилем заболевания остается не до конца раскрытой из-за сложного взаимодействия между вирусом, хозяином и факторами окружающей среды. В целом, наиболее распространенные в России генотипы D и A чаще приводят к хронизации, причем генотип A ассоциирован с лучшим ответом на терапию интерфероном, в то время как генотип D плохо поддается такому лечению, что усугубляется свойственным генотипу большим количеством мутаций [28, 43]. Преобладание генотипа D и наличие некоторой доли генотипа A типично для России в целом и для СЗФО в частности [42]. Однако в то время как в качестве доминантного, достигающего в регионе распространенности 80% и выше, описан субгенотип D2, среди исследованных в настоящей работе изо-

лятов в равных пропорциях представлены субгенотипы ВГВ D1 и D2 — по 40,91%. Ранее мы описывали генотипические профили ВГВ некоторых групп на территории СЗФО. Так, у военнослужащих с ХГВ анализ субгенотипов демонстрировал некоторое повышение встречаемости субгенотипов D1 и D3, но в целом распределение было со значимым преобладанием D2: D2 — 58%, D1 — 20,9%, D3 — 16,3%, A2 — 4,8% [4]. У лиц с впервые выявленным ВИЧ и коинфекцией ВГВ, включая скрытую форму заболевания, распространение геновариантов сходное: D2 — 55,6%, D1 — 22,2%, D3 — 13,9%, A2 — 8,3% [7]. Тем не менее при сравнительном анализе не выявлено достоверных различий в распределении геновариантов в группе доноров крови и в группах больных ХГВ и ВИЧ/ВГВ. Таким образом, показанное нами относительно повышенное количество ВГВ D1 и пониженное D2 может быть связано как с ограниченным объемом выборки, увеличение которой приведет к выявлению свойственного для региона распределения геновариантов, так и с истинным ростом встречаемости ВГВ D1 в Санкт-Петербурге за счет постоянного притока ВГВ-инфицированных мигрантов из стран Средней Азии. Понимание истинного распределения генетических вариантов вируса имеет большое значение, так как, несмотря на постепенные изменения генотипических профилей ВГВ в разных географических регионах, способствующие появлению и циркуляции все новых вариантов, распространение генотипов/субгенотипов все же ограничено, а характеристика их в популяции способствует эпидемиологическому анализу, отслеживанию моделей передачи ВГВ и объема введения импортированных штаммов [33].

Антигенная специфичность ВГВ определяется третичной структурой детерминанты «а», входящей в главный гидрофильный регион (МНР) генома вируса, на основе которой выделяют девять основных серотипов: ауw1, ауw2, ауw3, ауw4, ауg, адw2, адw4, адwq, адr, адr_q. В целом между серотипами и генотипами показана статистически достоверная связь: адw связан с генотипами А, В, F, G, H, адr — с С, ауw — с D и E, однако возможны и исключения [47]. В нашей работе при определении серологического подтипа в группе доноров крови преобладал серотип ауw3 по сравнению с ауw2 и адw2. Не выявлено различия между HBsAg-положительными и отрицательными случаями ГВ относительно распределения серотипов. Изолят HBV_OBI_SPb132 субгенотипа D1 обладал нехарактерной для генотипа D последовательностью в регионе детерминанты «а» — ААААААССТGGAACC — и, соответственно, серотипом адw2. Уникальной такая находка не является, но, несомненно, заслуживает внимания, так как может представлять собой завозной случай.

Показанная нами изменчивость регионов генома ВГВ генотипа D согласуется с данными о высокой естественной вариабельности генома данного геноварианта, ассоциированной с хронизацией и прогрессированием заболевания, а также с низким ответом на терапию на основе интерферона [43]. Выявление компенсаторного полиморфизма S202G свидетельствует о потенциальной возможности распространения варианта вируса, развитие в котором мутаций устойчивости к энтекавиру будет сопровождаться высокой репликативной активностью патогена. В связи с этим необходимо с вниманием относиться к обнаружению компенсаторных мутаций даже при отсутствии фармакорезистентных замен. Интересно отметить, что, помимо обнаружения мутаций устойчивости, все изоляты A2 имели замену L217R в S-регионе. От 8 до 15% пациентов, начинающих лечение адефовиrom, изначально не реагируют на терапию; ряд исследователей сообщали о связи естественного полиморфизма L217R, характерного для генотипа A2, с пониженной чувствительностью к адефовиру [17]. Дополнительно мы отметили 12 случаев выявления в регионе обратной транскриптазы мутации M129L, которая, по мнению некоторых авторов, может оказаться связанной с устойчивостью к тенофовиру [15, 31].

Отметим среди изолятов скГВ случаи выявления стоп-кодона W28* и замены W28S в preCore регионе. Несмотря на то что пури-пуриновые точечные замены более часты, чем пури-пиримидиновые, не исключено, что замена UGG (триптофан) на UCG (серин) представляет собой шаг в переходе к UAG, то есть к стоп-кодону, являющемуся следствием мутации G1896A, приводящей к усечению предшественника HBeAg и отмене экспрессии антигена. Как известно, этот полиморфизм характерен для изолятов от HBeAg-отрицательных больных, инфицированных вирусом генотипа D [28]. Косвенным подтверждением такого предположения является обнаружение образца с вариантом замены W28*S.

Для большинства выявленных в регионе Core аминокислотных замен достоверных сведений об их клинической значимости не существует. Однако известны сайты иммунного распознавания HBcAg, в том числе эпитопы-мишени для CD4⁺ Т-клеток человека (аминокислотные позиции 1–20, 50–69, 81–105, 117–131, 141–165), цитотоксических Т-лимфоцитов/CD8⁺ Т-клеток (аминокислотные позиции 18–27, 88–96, 130–140, 141–151), эпитопы В-клеток (аминокислотные позиции 74–89, 107–118, 127–138). Мутации в таких иммуноактивных участках HBcAg имеют жизненно важное значение для персистенции вируса, иммунного ответа хозяина и прогрессирования заболевания [12]. Таким образом, среди обнаруженных аминокислотных

замен ряд мутаций имеет потенциальное клиническое значение, способствуя развитию ХГВ, например, локализованные в участках эпитопов Т-клеток (T12S, S21T/H/A/Q, F24Y, V27L, L55I, E64D, M66L/R, T67N/S, A69V/S, D83E, N87S, V89D, N90H, T91N, N92H, M93V, L95I, I97F/L, I105V, Y118D, P130A, A131T, P135S, N136D, T142L, L143R, T147C, V149I, R151P, S157T) и В-клеток (N74G/V, E77D, D78H, P79Q, A80I/T, D83E, N87S, V89D, T109S, F110L, E113Q/D, L116V/I, Y118D, P130A, A131T, P135S, N136D).

Особенно интересным результатом среди полученных данных нам кажется представленность мутаций вакцинного избегания ВГВ у всех доноров крови со скрытым ГВ. У изолята HBV_OBI_SPb132 с нехарактерным для генотипа D серотипом adw2, помимо замен, показанных для всех ВГВ D, присутствовали дополнительно три мутации R122K, T127P, Q129R, также известные как мутации, способствующие инфицированию вакцинированных лиц и снижению вероятности выявления HBsAg современными диагностическими наборами. Ряд исследователей сообщали, что пациенты с скГВ несут большее количество мутаций в области pre-S/S, чем пациенты с HBsAg-позитивным ХГВ, что может вызывать снижение или изменения в секрети антигена, приводя к невозможности его обнаружения [18, 25, 48]. Однако вирус при этом остается репликационно компетентным, может передаваться при трансфузионных манипуляциях и способен приводить к реактивации у подвергающихся иммуносупрессии реципиентов, что особенно важно, так как переливание крови и ее компонентов назначается в первую очередь больным в тяжелых состояниях. Кроме того, значительный процент реципиентов составляют женщины и дети с ослабленным иммунитетом, и переливание крови от доноров с скГВ беременным женщинам может увеличить риск вертикальной передачи ВГВ, а у детей стать причиной развития хронического заболевания за счет инфицирования в раннем возрасте [14]. Хотя расширение охвата вакцинацией против ВГВ как среди доноров, так и среди ре-

ципиентов несомненно значительно снижает риск трансфузионной передачи ВГВ, у 5–10% здоровых вакцинированных лиц не удавалось добиться ответа. В то же время у людей с скГВ нередко одновременно с ДНК вируса выявляют вакцинные антитела, а сами больные подтверждают факт вакцинации [19, 30, 38]. Можно предположить, что именно с обнаруженными escape-мутациями связана показанная нами высокая частота встречаемости скГВ среди доноров крови, так как escape-мутация изменяет выступающую петлю детерминанты «а» и ранее существовавшие нейтрализующие антитела не могут адекватно распознавать измененный эпитоп, позволяя мутантному вирусу избежать нейтрализации [32]. Чтобы подтвердить или опровергнуть это предположение необходимо продолжение исследований распространенности скГВ у доноров крови в разных регионах с последующей молекулярно-генетической характеристикой ВГВ.

Заключение

Показана распространенность скрытого хронического вирусного гепатита В среди первичных и кадровых доноров крови в Санкт-Петербурге. Выявление HBsAg-негативного ГВ связано как с истинным скрытым ХГВ, так и с ложным, обусловленным циркуляцией в популяции вариантов вируса с мутациями, препятствующими распознаванию HBsAg антителами при диагностике. Преобладание среди доноров крови изолятов ВГВ, несущих одновременно мутации, приводящие к диагностической неудаче тестов на HBsAg и профилактической неэффективности иммуноглобулина или вакцин и реактивации вируса, а также мутации, способствующие прогрессированию заболевания, очевидно несет угрозу здравоохранению и нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Бумбали С., Балде Т.Л., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Найденова Е.В., Валутите Д.Э., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Распространенность маркеров вирусного гепатита В среди доноров крови в Гвинейской Республике // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 1. С. 59–68. [Boumbali S., Balde T.L., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Naydenova E.V., Valutite D.E., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Esaulenko E.V., Totolian A.A. The prevalence of viral hepatitis B markers among blood donors in the Republic of Guinea. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 1, pp. 59–68. (In Russ.)] doi: 10.36233/0507-4088-92
2. Бумбали С., Серикова Е.Н., Балде Т.А.Л., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Аминокислотные замены в регионах CORE и HBsAg вируса гепатита В при моноинфекции и ВГВ/ВИЧ-коинфекции в Гвинейской Республике // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13, № 3. С. 122–133. [Boumbaly S., Serikova E.N., Balde T.A.L., Ostankova Yu.V., Schemelev A.N., Valutite D.E., Zueva E.B., Semenov A.V., Totolian Areg A. Amino acid substitutions in core and HBsAg regions of hepatitis B virus in patients with mono-infection and HBV/HIV-coinfection in the Republic of Guinea. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 122–133. (In Russ.)] doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-3-122-133

3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. 112 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue 11. Eds. V.I. Pokrovsky, A.A. Totolian. *St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute, 2018. 112 p. (In Russ.)*]
4. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б., Габдрахманов И.А., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян Арег А. Разнообразие геновариантов вируса гепатита В у военнослужащих // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, № 3. С. 46–53. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Gabdrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian Areg A. Diversity of hepatitis B virus genovariants in servicemen. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 46–53. (In Russ.)* doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-46-53
5. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Метод выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой ПЦР с детекцией по трем вирусным мишеням в режиме реального времени // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 9. С. 530–537. [Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Semenov A.V., Totolian Areg A. Method for detecting hepatitis B virus DNA in biological material at low viral load based on nested PCR with real-time detection of three viral targets. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2022, vol. 67, no. 9, pp. 530–537. (In Russ.)* doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-9-530-537
6. Певцов Д.Э., Баховадинов Б., Барышев Б.А., Эстрина М.А., Кулагина И.И., Куга П.С., Кучер М.А., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф. Совершенствование производственной деятельности отделения переливания крови ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава Российской Федерации // Трансфузиология. 2020. Т. 21, № 3. С. 227–238. [Pevtsov D.E., Bahovadinov B., Baryshev B.A., Estrina M.A., Kulagina I.I., Kuga P.S., Kucher M.A., Kulagin A.D., Bagnenko S.F. Improving the production activities of the blood transfusion department of the Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Transfuziologia = Transfusiology, 2020, vol. 21, no. 3, pp. 227–238. (In Russ.)*]
7. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Тотолян Арег А. Оптимизация алгоритма диагностики маркеров хронического гепатита В у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 9. С. 574–579. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian Areg A. Optimization of the algorithm for diagnosing chronic hepatitis B markers in patients with newly diagnosed HIV infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2020, vol. 65, no. 9, pp. 574–579. (In Russ.)* doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579
8. Чететкин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Плоский Р.А. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в 2019 году // Трансфузиология. 2020. Т. 21, № 3. С. 200–210. [Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.Sh., Sparrow L.G., Plotsky R.A. Analysis of performance indicators of the blood service of the Russian Federation in 2019. *Transfuziologia = Transfusiology, 2020, vol. 21, no. 3, pp. 200–210. (In Russ.)*]
9. Чететкин А.В., Данильченко В.В., Плоский Р.А., Григорьян М.Ш., Воробей Л.Г., Красильщикова И.В. Частота отводов от донорства вследствие выявления маркеров вирусных инфекций доноров крови и ее компонентов в Российской Федерации // Трансфузиология. 2021. Т. 22, № 1. С. 31–36. [Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Plotsky R.A., Grigoryan M.Sh., Sparrow L.G., Krasilshchikova I.V. The frequency of withdrawals from donation due to the detection of markers of viral infections of blood donors and its components in the Russian Federation. *Transfuziologia = Transfusiology, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 31–36. (In Russ.)*]
10. Akram A., Islam S.M.R., Munshi S.U., Tabassum S. Detection of hepatitis B virus DNA among chronic and potential occult HBV patients in resource-limited settings by loop-mediated isothermal amplification assay. *J. Viral. Hepat., 2018, vol. 25, pp. 1306–1311. doi: 10.1111/jvh.12931*
11. Allain J.P., Mihaljevic I., Gonzalez-Fraile M.I., Gubbe K., Holm-Harritshoj L., Garcia J.M., Brojer E., Erikstrup C., Saniewski M., Wernish L., Bianco L., Ullum H., Candotti D., Lelie N., Gerlich W.H., Chudy M. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion, 2013, vol. 53, pp. 1405–1415. doi: 10.1111/trf.12096*
12. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Nazir N., Abdo A.A., Sanai F.M., Al-Hamoudi W.K., Alswat K.A., Al-Ashgar H.I., Khan M.Q., Albenmoussa A., El-Shamy A., Alanazi S.K., Dela Cruz D., Bohol M.F.F., Al-Ahdal M.N. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2018, vol. 8: 355. doi: 10.3389/fcimb.2018.00355*
13. Ashshi A.M. Detection of occult hepatitis B virus in anti-HBc positive/anti-HBs positive blood donors in Saudi-Arabia. *Res. J. Med. Sci., 2012, no. 6, pp. 61–65.*
14. Barro L., Drew V.J., Poda G.G., Tagny C.T., El-Ekiaby M., Owusu-Ofori S., Burnouf T. Blood transfusion in sub-Saharan Africa: understanding the missing gap and responding to present and future challenges. *Vox Sang., 2018, vol. 113, no. 8, pp. 726–736. doi: 10.1111/vox.12705*
15. Baxter C., Ngcapu S., Blackard J.T., Powell E.A., Penton P.K., Abdool Karim S.S. Frequency of hepatitis B virus resistance mutations in women using tenofovir gel as pre-exposure prophylaxis. *Viruses, 2019, vol. 11, no. 6: 569. doi: 10.3390/v11060569.*
16. Blach S., Zeuzem S., Manns M., Altraif I., Duberg A.-S., Muljono D.H., Waked I., Alavian S.M., Lee M.-H., Negro F., Abaalkhail F., Abdou A., Abdulla M., Abou Rached A., Aho I., Akarca U., Al Ghazzawi I., Al Kaabi S., Al Lawati F., Al Namaani K., Al Serkal Y., Al-Busafi S.A., Al-Dabal L., Aleman S., Alghamdi A.S., Aljumah A.A., Al-Romaihi H.E., Andersson M.I., Arendt V., Arkkila P., Assiri A.M., Baatarkhuu O., Bane A., Ben-Ari Z., Bergin C., Bessone F., Bihl F., Bizri A.R., Blachier M., Blasco A.J., Brandão Mello C.E., Bruggmann P., Brunton C.R., Calinas F., Chan H.L.Y., Chaudhry A., Cheinquer H., Chen C.-J., Chien R.-N., Choi M.S., Christensen P.B., Chuang W.-L., Chulanov V., Cisneros L., Clausen M.R., Cramp M.E., Craxi A., Croes E.A., Dalgard O., Daruich J.R., de Ledinghen V., Dore G.J., El-Sayed M.H., Ergör G., Esmat G., Estes C., Falconer K., Farag E., Ferraz M.L.G., Ferreira P.R., Flisiak R., Frankova S., Gamkrelidze I., Gane E., Garcia-Samaniego J., Khan A.G., Gountas I., Goldis A., Gottfredsson M., Grebely J., Gschwandler M., Pessôa M.G., Gunter J., Hajarizadeh B., Hajlssedig O., Hamid S., Hamoudi W., Hatzakis A., Himatt S.M., Hofer H., Hrstic I., Hui Y.-T., Hunyady B., Idilman R., Jafri W., Jahis R., Janjua N.Z., Jarčuška P., Jeruma A., Jonasson J.G., Kamel Y., Kao J.-H., Kaymakoglu S., Kershenobich D., Khamis J., Kim Y.S., Kondili L., Koutoubi Z., Krajden M., Krarup H., Lai M., Laleman W., Lao W., Lavanchy D., Lázaro P., Leleu H., Lesi O., Lesmana L.A., Li M., Liakina V., Lim Y.-S., Luksic B., Mahomed A., Maimets M., Makara M., Malu A.O., Marinho R.T., Marotta P., Mauss S., Memon M.S., Mendes Correa M.C., Mendez-Sanchez N., Merat S., Metwally A.M., Mohamed R., Moreno C., Mourad F.H., Müllhaupt B., Murphy K., Nde H., Njouom R., Nonkovic D., Norris S., Obekpa S., Oguiche S., Olafsson S., Oltman M., Omede O., Omuemu C., Opore-Sem O., Øvrehus A.L.H., Owusu-Ofori S., Oyunsuren T.S., Papatheodoridis G., Pasini K., Peltekian K.M., Phillips R.O., Pimenov N., Poustchi H., Prabdial-Sing N., Qureshi H.,

- Ramji A., Razavi-Shearer D., Razavi-Shearer K., Redae B., Reesink H.W., Ridruejo E., Robbins S., Roberts L.R., Roberts S.K., Rosenberg W.M., Roudot-Thoraval F., Ryder S.D., Safadi R., Sagalova O., Salupere R., Sanai F.M., Sanchez Avila J.F., Saraswat V., Sarmiento-Castro R., Sarrazin C., Schmelzer J.D., Schr ter I., Seguin-Devaux C., Shah S.R., Sharara A.I., Sharma M., Shevaldin A., Shiha G.E., Sievert W., Sonderup M., Souliotis K., Speiciene D., Sperl J., St rkel P., Stauber R.E., Stedman C., Struck D., Su T.-H., Sypsa V., Tan S.-S., Tanaka J., Thompson A.J., Tolmane I., Tomasiewicz K., Valantinas J., Van Damme P., van der Meer A.J., van Thiel I., Van Vlierberghe H., Vince A., Vogel W., Wedemeyer H., Weis N., Wong V.W.S., Yaghi C., Yosry A., Yuen M., Yunihastuti E., Yusuf A., Zuckerman E., Razavi H. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2017, vol. 2, no. 3, pp. 161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181
17. Bottecchia M., Madej n A., Sheldon J., Garc a-Samaniego J., Barreiro P., Soriano V. Hepatitis B virus genotype A2 harbours an L217R polymorphism which may account for a lower response to adefovir. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, vol. 62, pp. 626–627. doi: 10.1093/jac/dkn207
 18. Bes M., Vargas V., Piron M., Casamitjana N., Esteban J.I., Vilanova N., Pinacho A., Quer J., Puig L., Guardia J., Sauleda S. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, pp. 765–774. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.011
 19. Candotti D., Assennato S.M., Laperche S., Allain J.P., Levicnik-Stezinar S. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose. *Gut*, 2019, vol. 68, no. 2, pp. 313–321. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316490
 20. Candotti D., Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: need for reappraisal of blood safety measures? *Front. Med.*, 2018, vol. 5: 29. doi: 10.3389/fmed.2018.00029
 21. Caviglia G.P., Abate M.L., Tandoi F., Ciancio A., Amoroso A., Salizzoni M., Saracco G.M., Rizzetto M., Romagnoli R., Smedile A. Quantitation of HBV cccDNA in anti-HBc-positive liver donors by droplet digital PCR: a new tool to detect occult infection. *J. Hepatol.*, 2018, vol. 69, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.021
 22. Cholongitas E., Haidich A.B., Apostolidou-Kiouti F., Chalevas P., Papatheodoridis G.V. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann. Gastroenterol.*, 2018, vol. 31, pp. 480–490. doi: 10.20524/aog.2018.0266
 23. Feindiri M., Kabbaj H., El Mzibri M., Belkadi B., Bouihat N., Filali-Maltouf A., Seffar M. Prevalence of hepatitis B virus infection markers among patients of Ibn Sina University Hospital Center (Rabat, Morocco). *Intervirology*, 2022, vol. 65, no. 2, pp. 80–86. doi: 10.1159/000518618
 24. Franz  M.S., Pollicino T., Raimondo G., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus negative chronic liver diseases. *Liver Int.*, 2022, vol. 42, pp. 963–972. doi: 10.1111/liv.15233
 25. Huang F.Y., Wong D.K., Seto W.K., Zhang A.Y., Lee C.K., Lin C.K., Fung J., Lai C.L., Yuen M.F. Sequence variations of full-length hepatitis B virus genomes in Chinese patients with HBsAg-negative hepatitis B infection. *PLoS One*, 2014, vol. 9: e99028. doi: 10.1371/journal.pone.0099028
 26. Ji D.Z., Pang X.Y., Shen D.T., Liu S.N., Goyal H., Xu H.G. Global prevalence of occult hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *J. Viral. Hepat.*, 2022, vol. 29, pp. 317–329. doi: 10.1111/jvh.13660
 27. Karimi G., Zadsar M., Vafaei N., Sharifi Z., Falah-Tafti M. Prevalence of antibody to Hepatitis B core antigen and Hepatitis B virus DNA in HBsAg negative healthy blood donors. *Virol. J.*, 2016, vol. 13: 36. doi: 10.1186/s12985-016-0492-8
 28. Kramvis A. Molecular characteristics and clinical relevance of African genotypes and subgenotypes of hepatitis B virus. *S. Afr. Med. J.*, 2018, vol. 108, no. 8b, pp. 17–21. doi: 10.7196/SAMJ.2018.v108i8b.13495
 29. Lok A.S., Zoulim F., Dusheiko G., Ghany M.G. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 67, no. 4, pp. 847–861. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.008
 30. Loomba R., Liang T.J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, pp. 1297–1309. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
 31. Lorato M.M., Nomathamsanqa P.S. Prevalence and genotypic characterization of HBV in HIV-infected patients from Kwazulu-Natal, South Africa. *Research. Square*, 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-20564/v1
 32. Mabunda N., Zicai A.F., Ismael N., Vubil A., Mello F., Blackard J.T., Lago B., Duarte V., Moraes M., Lewis L., Jani I. Molecular and serological characterization of occult hepatitis B among blood donors in Maputo, Mozambique. *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.*, 2020, vol. 115: e200006. doi: 10.1590/0074-02760200006
 33. Mixson-Hayden T., Lee D., Ganova-Raeva L., Drobeniuc J., Stauffer W.M., Teshale E., Kamili S. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in United States-bound refugees from Asia and Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2014, vol. 90, no. 6, pp. 1014–1020. doi: 10.4269/ajtmh.14-0068
 34. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbayev Z.K., Savchuk T.N., Totolian Areg A. Results of genotyping hepatitis virus B in HBsAg-negative blood donors in Astana, Kazakhstan. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 383–392. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-383-392
 35. Ozeki I., Nakajima T., Suii H., Tatsumi R., Yamaguchi M., Kimura M., Arakawa T., Kuwata Y., Ohmura T., Hige S., Karino Y., Toyota J. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays. *Hepatol. Res.*, 2018, vol. 48, pp. E263–E274. doi: 10.1111/hepr.12979
 36. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., Levrero M., Zoulim F., Lok A.S. Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2019, vol. 71, no. 2, pp. 397–408. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.034
 37. Saitta C., Pollicino T., Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection: an update. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 7: 1504. doi: 10.3390/v14071504
 38. Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S., Gill H., Lam Y.F., Lau E.H.Y., Cheung K.S., Lie A.K.W., Lai C.L., Kwong Y.L., Yuen M.F. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology*, 2017, vol. 65, pp. 1451–1461. doi: 10.1002/hep.29022
 39. Seto W.K., Chan T.S., Hwang Y.Y., Wong D.K., Fung J., Liu K.S., Gill H., Lam Y.F., Lie A.K.W., Lai C.L., Kwong Y.L., Yuen M.F. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32, pp. 3736–3743. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7081
 40. Shen S., Xie Z., Cai D., Yu X., Zhang H., Kim E.S., Zhou B., Hou J., Zhang X., Huang Q., Sun J., Guo H. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 10: e1008945. doi: 10.1371/journal.ppat.1008945

41. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., Zhang W.J., Yang J., Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.*, 2012, vol. 32, pp. 231–240. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x
42. Tallo T., Tefanova V., Primagi L., Schmidt J., Katargina O., Michailov M., Mukomolov S., Magnus L., Norder H. D2: major sub-genotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. *J. Gen. Virol.*, 2008, vol. 89, pp. 1829–1839. doi: 10.1099/vir.0.83660-0
43. Tian Q., Jia J. Hepatitis B virus genotypes: epidemiological and clinical relevance in Asia. *Hepatol. Int.*, 2016, vol. 10, no. 6, pp. 854–860. doi: 10.1007/s12072-016-9745-2
44. Wang H., Swann R., Thomas E., Innes H.A., Valerio H., Hayes P.C., Allen S., Barclay S.T., Wilks D., Fox R., Bhattacharyya D., Kennedy N., Morris J., Fraser A., Stanley A.J., Gunson R., McIntyre P.G., Hunt A., Hutchinson S.J., Mills P.R., Dillon J.F. Impact of previous hepatitis B infection on the clinical outcomes from chronic hepatitis C? A population-level analysis. *J. Viral Hepat.*, 2018, vol. 25, pp. 930–938. doi: 10.1111/jvh.12897
45. World Health Organization. Regional strategic framework for vaccine-preventable diseases and immunization in the Western Pacific 2021–2030. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290619697> (15.06.2023)
46. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (20.06.2023)
47. Wose Kinge C.N., Bhoola N.H., Kramvis A. In vitro systems for studying different genotypes/sub-genotypes of hepatitis B virus: strengths and limitations. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 3: 353. doi: 10.3390/v12030353
48. Zhang L., Chang L., Laperche S., Ji H., Zhao J., Jiang X., Wang L., Candotti D. Occult HBV infection in Chinese blood donors: Role of N-glycosylation mutations and amino acid substitutions in S protein transmembrane domains. *Emerg. Microbes Infect.*, 2019, vol. 8, pp. 1337–1346. doi: 10.1080/22221751.2019.1663130

Авторы:

Останкова Ю.В., к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Серикова Е.Н., научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Ширшова Н.Ю., к.м.н., главный врач ГБУЗ Городская поликлиника № 32, Санкт-Петербург, Россия;

Кусевичкая М.Б., к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии ГУЗ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия;

Горская О.А., к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии с группой по диагностике СПИД ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

Басина В.В., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

Машков И.А., зав. терапевтическим отделением, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ Городская поликлиника № 99, Санкт-Петербург, Россия;

Зуева Е.Б., к.б.н., биолог отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Щемелев А.Н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Рейнгардт Д.Э., врач клинко-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Давыденко В.С., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Муккель Д.А., сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Тотолян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Ostankova Yu.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of immunology and Virology HIV Infection, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Serikova E.N., Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Shirshova N.Yu., PhD (Medicine), Chief Physician, City Polyclinic No. 32, St. Petersburg, Russian Federation;

Kusevitskaya M.B., PhD (Medicine), Obstetrician-Gynecologist of the Department of Operative Gynecology, City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russian Federation;

Gorskaya O.A., PhD (Medicine), Pathologist, Laboratory of Clinical Immunology with the AIDS Diagnostic Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics Gynaecology and Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation;

Basina V.V., PhD (Medicine), Assistant of the Department of Infectious Diseases Adults and Epidemiology St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Mashkov I.A., Head of Therapeutic Department, Gastroenterologist, City Polyclinic No. 99, St. Petersburg, Russian Federation;

Zueva E.B., PhD (Biology), Biologist, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-associated Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Schemelev A.N., Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Reingardt D.E., Pathologist, Department of Diagnostics of HIV Infection and AIDS-associated Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Davydenko V.S., Junior Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection, PhD Student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Mukkel D.A., Laboratory Worker, Laboratory of Virology and Immunology of HIV Infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Totolian A.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.